

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 19 NOV 2002

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



10/019121

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 12233	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08071	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/07/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 12/07/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder HEXAL AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/02/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15.11.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Büttner, U Tel. Nr. +49 89 2399 7841 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08071

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-15 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-17 eingegangen am 29/07/2002 mit Schreiben vom 29/07/2002

Zeichnungen, Blätter:

1/2,2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08071

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1.) Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: EP-A-0 452 837 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) 23. Oktober 1991 (1991-10-23) in der Anmeldung erwähnt

D2: WO 96 29999 A (HEXAL AG) 3. Oktober 1996 (1996-10-03) in der Anmeldung erwähnt

D3: EP-A-0 439 430 (CIBA-GEIGY AG) 31. Juli 1991 (1991-07-31) in der Anmeldung erwähnt

2.) Dokument D1 beschreibt ein Transdermales System das eine Deckschicht, eine "plaster layer", und eine abziehbare Schutzschicht umfaßt, wobei mit Säuren erhältlichliche Monosalze von ACE-Hemmern (enalapril maleate, delapril hydrochloride, Seite 5, Zeile 26) oder basische Salze von ACE-Hemmern ((R)-3-[(S)-1-carboxy-5-(4-piperidyl)pentyl]amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine-5-acetic acid, Beispiel 1) eingearbeitet werden können. Die genannten ACE-Hemmer (enalapril maleate, delapril hydrochloride) liegen jedoch nicht in Form einer Dicarbonsäuren vor, bzw. nicht in Form eines mit Säuren erhältlichen Monosalzes (Beispiel 1).

Desweiteren beinhaltet D1 auch keinen Hinweis zur Verwendung von Dicarbonsäuren, die als mit Säuren erhältlichlichen Monosalz vorliegen, oder Diestern zur Erhöhung der Stabilität.

Dokument D2 beschreibt ein Transdermales System, ACE-Hemmer, im speziellen Ramipril oder Trandolapril, in ihrer Wirkform (Dicarbonsäure) (Anspruch 4) oder deren wirksamen Salze enthält. Es geht aus der Anmeldung jedoch nicht hervor, daß die Dicarbonsäuren als mit Säuren erhältlichliches Monosalz vorliegen.

Desweiteren beinhaltet D2 auch keinen Hinweis zur Verwendung von

Dicarbonsäuren, die als Salz vorliegen, oder Diestern zur Erhöhung der Stabilität.

Dokument D3 beschreibt ein Transdermales System, das eine Deckschicht, eine Matrixschicht, eine Haftklebeschicht und eine abziehbare Schutzschicht umfaßt. In Beispiel 1 wird gezeigt, daß ACE-Hemmer die als Disalz der Dicarbonsäure vorliegen (Benazepril disodium salt), eine erhöht Permeationsrate aufweisen. Die Verwendung von Dicarbonsäuren, die als mit Säuren erhältlichen Monosalz vorliegen, oder die Verwendung von Diestern zur Erhöhung der Stabilität, wird jedoch nicht beschrieben oder vorgeschlagen.

Somit wird der Gegenstand der Ansprüche 1-17 als neu und erfinderisch im Sinne der Artikel 33(2) und 33(3) PCT erachtet.

- 3.) Der Wortlaut des Ansprüche 1-3 ist nicht klar gemäß Artikel 6 PCT.
Eine Carbonsäurefunktion als solche kann mit Säuren nicht zum Monosalz umgesetzt werden.
Ansprüche 4 und 10 sind nicht klar gemäß Artikel 6 PCT.
Besagte Ansprüche enthalten Verweise zur Verwendung von Disalzen, die jedoch in Ansprüchen 1-3 nicht beschrieben sind.

12233

Patentansprüche

1. Matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System, umfassend (i) eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht, (ii) eine selbstklebende Matrixschicht oder mehrere Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, oder eine oder mehrere Matrixschichten, deren von der Deckschicht abgewandte und zur Haftung am Applikationsort vorgesehene Fläche mit einem Haftkleber beschichtet ist, wobei die Matrixschicht(en) mindestens einen ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer) in Form einer Dicarbonsäure enthält, die zu einem Derivat, ausgewählt aus der folgenden Gruppe, derivatisiert ist:

Diester,

~~/mit Base(n) erhältliches Di-salz/~~ und

mit Säure(n) erhältliches Mono-salz,

und (iii) eine abziehbare Schutzschicht.

2. System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch mindestens einen ACE-Hemmer aus der Gruppe Imidapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Spirapril, Cilazapril, Benazepril und/oder Trandolapril in Form einer Dicarbonsäure, die zu einem Diester ~~/einem mit Base(n) gebildeten Di-salz/~~ und/oder einem mit Säure(n) gebildeten Mono-salz derivatisiert ist.

3. System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch mindestens einen ACE-Hemmer aus der Gruppe Imidapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Spirapril, Cilazapril und/oder Trandolapril in Form einer Dicarbonsäure, die zu einem Diester/~~einem mit Base(n) gebildeten Di-salz/~~ und/oder einem mit Säure(n) gebildeten Mono-salz derivatisiert ist.

4. System nach Anspruch 2 und/oder 3, gekennzeichnet durch Ramipril und/oder Trandolapril, insbesondere Mono-sulfonsäuresalz oder Dinatriumsalz von Trandolaprilat und/oder Ramiprilat.

5. System nach Anspruch 2 und/oder 3, gekennzeichnet durch einen Ethylester des Trandolaprils und/oder Ramiprils.

6. System nach Anspruch 1, 2 und/oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der ACE-Hemmer zusätzlich zu einer ersten Estergruppe eine weitere Estergruppe aus der folgenden Gruppe trägt: Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonan-, Decangruppe und ihre Isomeren; wobei die erste Estergruppe frei gewählt ist, wobei die erste Estergruppe frei gewählt ist, wobei der ACE-Hemmer eine pharmazeutisch verträgliche Verbindung ist, oder wobei die erste und die zweite Estergruppe identisch sind.

7. System nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere Estergruppe eine Ethylgruppe ist.

~~8. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein Di-salz gemäß Anspruch 1, das mit einer Base aus der folgenden Gruppe erhältlich ist: Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Aluminiumhydroxid, alkalisches Ammonium~~

~~salz, organisches Amin, insbesondere Ethylendiamin, Ethylamin, Diethylamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Tripropylamin, Trihexylamin, Tridodecylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Triisopropanolamin, 1-Amino-2-propanol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol und Oleylamin und heterocyclische Amine, insbesondere N-Methylpiperazin und 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin.~~

~~9. System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch Natriumhydroxid als Base.~~

8/10. System nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, gekennzeichnet durch ein Monosalz gemäß Anspruch 1, das mit einer Säure aus der folgenden Gruppe erhältlich ist: anorganische Säure, insbesondere Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, organische Carbonsäure, insbesondere Salicylsäure, Maleinsäure, Adipinsäure, Sorbinsäure, Malonsäure, 1,4-Butandisäure, Äpfelsäure, Pivalinsäure, Bernsteinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Furan-2-carbonsäure, Dichloressigsäure und Benzoesäure, Fettsäuren, insbesondere Laurinsäure, Myristylsäure und Ölsäure, aliphatische Sulfonsäure, insbesondere Methan-, Ethan-, Propan-, Isopropan-, Butan-, Isobutan-, Pentan-, Isopentan-, Hexan-, Heptan-, Octan-, Nonan-, Decan-, Undecan- und Dodecansulfonsäure und aromatische Sulfonsäure, insbesondere Toluol- und Benzolsulfonsäure.

§ ~~11~~. System nach Anspruch ~~10~~⁸, gekennzeichnet durch Methansulfonsäure als Säure.

10/12. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ACE-Hemmer

~~(i) vor Bildung seines Di-salzes gemäß Anspruch 1 zur Salz-~~
~~bildung mit Base(n) in einem molaren Verhältnis getrennt~~
~~voneinander oder~~

(i) vor Bildung eines Mono-salzes gemäß Anspruch 1 zur Salz-
bildung mit Säure(n) in equimolarem Verhältnis getrennt
voneinander oder

(ii) das Di-salz gemäß Anspruch 1 oder das Mono-salz gemäß An-
spruch 1

in das System eingearbeitet worden sind.

11/13. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an ACE-Hemmern(n) von 2 bis 25 Gew.-% und insbesondere 10 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Matrixgewicht.

12/14. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das System auf der Seite der Deckschicht, die der (den) Matrixschicht(en) abgewandt ist, (iv) eine Abdeckung (Overtape) aufweist,

(i) die die Deckschicht allseitig überragt und flächendeckend oder zumindest auf der die Deckschicht überragenden und in sich geschlossenen Zone mit einem Haftklebemittel versehen ist, oder

- (ii) die die Deckschicht flächendeckend abdeckt, jedoch nicht überragt, und flächendeckend mit einem Haftklebemittel versehen ist.

~~13~~¹²18. System nach Anspruch ~~14~~¹², dadurch gekennzeichnet, daß die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung (Overtape) die wirkstoffundurchlässige Deckschicht vollständig abdeckt oder über der Deckschicht mit einer oder mehreren Perforationen versehen ist oder ringförmig ausgebildet ist.

~~14~~¹²16. System nach mindestens einem der Ansprüche ~~14~~¹² oder ~~15~~¹³, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffundurchlässige Deckschicht und die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung wasserdampfdurchlässig sind.

~~15~~¹²17. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffundurchlässige Deckschicht und die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung (Overtape) aus demselben Material bestehen.

~~16~~¹²18. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht(en) ein oder mehrere Permeationsförderer enthalten.

~~17~~¹²19. System nach Anspruch 18, gekennzeichnet durch hochdisperses Siliziumdioxid, Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat und/oder 2-Octyldodecanol (Eutanol G) als Permeationsförderer.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 12233	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/08071	International filing date (day/month/year) 12 July 2001 (12.07.01)	Priority date (day/month/year) 12 July 2000 (12.07.00)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70, 38/55		
Applicant HEXAL AG		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 12 February 2002 (12.02.02)	Date of completion of this report 15 November 2002 (15.11.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP01/08071

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-15 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-17 _____, filed with the letter of _____ 29 July 2002 (29.07.2002)
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/2,2/2 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 01/08071

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1.) This report makes reference to the following documents:

D1: EP-A-0 452 837 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) 23 October 1991 (1991-10-23), cited in the application

D2: WO-A-96/29999 (HEXAL AG) 3 October 1996 (1996-10-03), cited in the application

D3: EP-A-0 439 430 (CIBA-GEIGY AG) 31 July 1991 (1991-07-31), cited in the application.

2.) D1 describes a transdermal system that has a top layer, a plaster layer and a tear-off protective layer, wherein acid-derived monosalts of ACE inhibitors (enalapril maleate, delapril hydrochloride, page 5, line 26) or basic salts of ACE inhibitors ((R)-3-[(S)-1-carboxy-5-(4-piperidyl)pentyl]amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine-5-acetic acid, Example 1) can be incorporated. The specified ACE inhibitors (enalapril maleate, delapril hydrochloride) are not, however, in the form of a dicarboxylic acid or an acid-derived monosalt (Example 1).

Furthermore, D1 also does not suggest the use of

dicarboxylic acids which are present as acid-derived monosalt or of diesters for increasing stability.

D2 describes a transdermal system that contains ACE inhibitors, in particular ramipril ortrandolapril, in their active form (dicarboxylic acid) (Claim 4) or their active salts. That document does not, however, suggest that the dicarboxylic acids are present as acid-derived monosalt.

Furthermore, D2 also does not suggest the use of dicarboxylic acids that are present as salt or of diesters for increasing stability.

D3 describes a transdermal system that has a top layer, a matrix layer, an adhesive layer and a tear-off protective layer. Example 1 shows that ACE inhibitors that are present as a disalt of dicarboxylic acid (benazepril disodium salt) have an increased permeation rate. The use of dicarboxylic acids that are present as acid-derived monosalt or the use of diesters for increasing stability, however, is not described or suggested.

The subject matter of Claims 1 to 17 is therefore regarded as novel and inventive within the meaning of PCT Article 33(2) and (3).

- 3.) The wording of Claims 1 to 3 is not clear under PCT Article 6.

A carboxylic acid function as such cannot be converted to monosalt with acids.

Claims 4 and 10 are not clear under PCT Article 6.

Said claims refer to the use of disalts that are not, however, described in Claims 1 to 3.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/03970 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**, 38/55 (74) Anwälte: **BOETERS, Hans** usw.; Boeters & Bauer, Berateranger 15, 81541 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08071 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Juli 2001 (12.07.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 33 855.0 12. Juli 2000 (12.07.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **HEXAL AG** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KLOKKERS, Karin** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **KRAMER, Kai-Thomas** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **FISCHER, Wilfried** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **SENDL-LANG, Anna** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MATRIX CONTROLLED TRANSDERMAL SYSTEM FOR STABLE DERIVATIVES OF ACE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: MATRIXKONTROLLIERTES TRANSDERMALES SYSTEM FÜR STABILE DERIVATE DER ACE-HEM-MER

(57) Abstract: The invention relates to a matrix controlled transdermal therapeutic system comprising, (i) a top layer which is impervious to active ingredients, (ii) a self adhesive matrix layer or several matrix layers, whereby at least the exposed matrix layer is self adhesive when the system is applied, or comprising one or several matrix layers whose surface faces away from the top layer and is provided for adhesion to the place of application, said surface being covered with an adhesive. The matrix layers contain at least one ACE inhibitor (angiotensin converting enzyme inhibitor). The metabolite thereof is a dicarboxylic acid selected from the following group: diesters, a di-salt which is obtainable with one or several bases and a mono-salt which is obtainable with one or several acids and (iii) a tear-off protective layer.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System, umfassend (i) eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht, (ii) eine selbstklebende Matrixschicht oder mehrere Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, oder eine oder mehrere Matrixschichten, deren von der Deckschicht abgewandte und zur Haftung am Applikationsort vorgesehene Fläche mit einem Haftkleber beschichtet ist, wobei die Matrixschichten mindestens einen ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer) enthält, deren Metabolit eine Dicarbonsäure ist und der aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Diester, mit Base(n) erhältliches Di-salz und mit Säure(n) erhältliches Mono-salz und (iii) eine abziehbare Schutzschicht.

WO 02/03970 A2

Matrixkontrolliertes transdermales System für stabile Derivate der ACE-Hemmer

Die Erfindung betrifft ein stabiles, wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System zur Anwendung von stabilen Derivaten solcher ACE-Hemmern, deren Metaboliten eine Dicarbonsäure darstellen. Stabile Derivate dieser ACE-Hemmer werden durch Salzbildung oder Veresterung der Dicarbonsäuren erzielt.

5

Die Langzeittherapie der Hypertonie mit Angiotensin Converting Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmer) nimmt einen immer breiteren Raum ein.

ACE-Hemmer sind bei guter Verträglichkeit für ihre zuverlässige Wirksamkeit bekannt. Bisher auf dem Markt erhältlich sind nur orale Darreichungsformen der ACE-Hemmer, wie Tabletten oder Kapseln. Der Nachteil oraler Darreichungsformen besteht darin, daß der Patient jeden Tag mindestens eine Tablette oder Kapsel schlucken muß und der Blut-Plasmaspiegel immer gewissen Schwankungen unterworfen ist. Ein gleichbleibender Plasmaspiegel ist mit oralen Darreichungsformen kaum zu gewährleisten.

15 Die transdermale Applikation dagegen bietet für ACE-Hemmer eine Reihe von Vorteilen:

die Haut ist unbegrenzt zugänglich,
es erfolgt kein Milieuwechsel wie bei der peroralen Applikation,
20 die Handhabung ist einfach und bequem,
es genügt normalerweise eine einmalige Gabe statt mehrfacher täglicher Gaben,

- die Patienten-Compliance ist wesentlich besser,
es ist eine kontinuierliche Langzeittherapie möglich,
die Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt annähernd gemäß einer Kinetik 0-ter Ordnung,
eine Therapie kann schneller unterbrochen werden,
5 es wird ein konstanter Plasmaspiegel über längere Zeit sichergestellt,
ein anfangs zu hoher Plasmaspiegel, wie bei intravenöser Applikation wird vermieden
und
aufgrund der Umgehung der 1. Passage bedarf es teilweise einer niedrigeren Dosierung
als bei der oralen Gabe, wodurch eine geringere Nebenwirkungsrate auftritt und
10 die Gefahr von Über- oder Unterdosierung geringer ist.
Aus WO-A1-93/23019 ist bereits ein transdermales Reservoirsystem mit einem Gehalt
an einem ACE-Hemmer und
- a) einer undurchlässigen Abdeckschicht (Backing Layer)
 - 15 b) einem schichtartigen Element mit Hohlraum,
 - c) einem die Wirkstoffabgabe steuernden Mittel (claim 1) und
 - d) einer abziehbaren Deckschicht (Release Liner) auf Papierbasis (Seite 12 Zeile 7/8)
bekannt.
- 20 Transdermale Systeme mit einem Gehalt an einem ACE-Hemmer werden ferner in
EP-A-0 439 430 (Reservoir-TTS) und EP-A-0 468 875 (Matrix-TTS) beschrieben, wo-
bei nach EP-A-0 468 875 Silikon-Elastomere als Matrixmaterial verwendet werden.
EP-A-452 837 beschreibt eine Matrix für Pflaster, das u.a. ACE-Hemmer als Wirkstoffe
enthält. Allerdings werden als mögliche ACE-Hemmer konkret Delaprilhydrochlorid,
25 Enalaprilmaleat, Captopril, Alacepril und (R)-3-[(S)-1-Carboxy-5-(4-piperidyl)-pen-
tyl]-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-5-Essigsäure genannt.
WO 96/29999 beschreibt ein TTS mit einer Matrix auf Basis von Polyisobutylen oder
Butylkautschuk mit einem Gehalt an Trandolapril und/ oder Ramipril.
- 30 Es hat sich nun gezeigt, daß für ein Matrix-TTS von bestimmten unstabilisierten ACE-
Hemmern die Stabilität des Wirkstoffes im Pflaster den Anforderungen nicht genügt.

Die Zersetzung des ACE-Hemmers in der Matrix erfolgt in einem derart großen Ausmaß, daß schon nach kurzer Lagerzeit der Gehalt an den Zersetzungsprodukten so hoch ist, daß die Zulässigkeitsgrenze an Abbauprodukten weit überschritten wird. Auch kann mit unstabilisierten ACE-Hemmern keine ausreichende in-vitro-Permeation durch die
5 Haut erreicht werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Matrix-TTS mit einem Gehalt an stabilem Derivat von ACE-Hemmern, dessen Stabilität bezüglich des Abbaus des Wirkstoff den gesetzlichen Anforderungen entspricht und dessen in-vitro-
10 Hautpermeation deutlich gesteigert ist. Der Wirkstoffgehalt soll über einen längeren Zeitraum stabil sein und praktisch keinen Zersetzungs Vorgängen unterworfen sein. Die Klebkraft des Matrix-Pflasters soll für eine Tragedauer von mind. 3 Tage ausreichend sein.

15 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Salze der aktiven Metaboliten (= Dicarbonsäure) von ACE-Hemmern, die durch Umsetzung der Dicarbonsäure mit starken Säuren (1:1) oder Basen (1:2) gebildet werden, einerseits weitgehend stabil gegen Zersetzung sind und andererseits hervorragende Hautpermeation aufweisen. Die Salze der aktiven Metaboliten können dabei in der Matrixschicht in-situ gebildet werden.

20 Eine Stabilisierung der ACE-Hemmer kann erstaunlicherweise auch durch eine zweifache Veresterung ihrer Metaboliten erreicht werden. Durch die damit verbundene Erhöhung der Lipophilie des ACE-Hemmers läßt sich eine ausgezeichnete Hautpermeation erzielen.

25 In manchen Fällen sind die stabilen Derivate der ACE-Hemmer derart hygroskopisch, daß sich das Pflaster schon nach kurzer Zeit von der Haut ablöst. Diese Schwierigkeit wurde gelöst, indem über das eigentliche Matrixpflaster, bestehend aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht, einer wirkstoffhaltigen, selbstklebenden Matrix
30 und einer abziehbaren Schutzschicht, noch ein „Overtape“ aufgebracht wurde. Das

„Overtape“ kann das eigentliche Matrixpflaster an allen Seiten überragen. Unter „Overtape“ versteht man einen Verbund aus einer Deckschicht und einer Kleberschicht.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an mindestens einem stabilen Derivat eines ACE-Hemmers gelöst. Die Klebkraft des Pflasters und dessen Trageeigenschaften können gegebenenfalls durch das Aufbringen eines „Overtapes“ entscheidend verbessert werden.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht (5), aus einer oder mehreren den Wirkstoff und/oder fakultative Permeationsförderer enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht(en) (6) oder einer oder mehreren Matrixschicht(en) (9), die mit einem Haftkleber (8) beschichtet sind und einer abziehbaren Schutzschicht (7) bestehen. Im Falle hygroskopischer, stabilisierter ACE-Hemmer wird ein „Overtape“ (1), das aus einem Verbund aus einer Deckschicht (3) und einer Haftklebeschicht (4) zusammengesetzt ist, verwendet. Das „Overtape“ (1) kann das übrige System (2) an allen Seiten überragen.

In dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann mindestens ein stabiles Salz der aktiven Metaboliten (= Dicarbonsäure) eines ACE-Hemmers, das auf einer Reaktion einer sauer oder alkalisch reagierenden Verbindung mit der Dicarbonsäure basiert, verwendet werden.

Als sauer reagierende Verbindungen kommen in Frage: anorganische Säuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, organische Carbonsäuren, wie z. B. Salicylsäure, Maleinsäure, Adipinsäure, Sorbinsäure, Malonsäure, 1,4-Butandisäure, Äpfelsäure, Pivalinsäure, Bernsteinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Furan-2-carbonsäure, Dichloressigsäure, Benzoesäure, Fettsäuren, wie z. B. Laurinsäure, Myristylsäure, Ölsäure, aliphatische Sulfonsäuren, wie z.B. Methan-, Ethan-, Propan-, Isopropan-, Butan-, Isobutan-, Pentan-, Isopentan-, Hexan-, Heptan-, Octan-, Nonan-, Decan-, Undecan-, Dodecansulfonsäure oder aromatische Sulfonsäuren, wie z.B. Toluol- oder Benzolsulfonsäure, insbesondere

Methan-, Toluol- oder Benzolsulfonsäure. Die bevorzugt verwendete Säure ist die Methansulfonsäure.

Als alkalisch reagierende Verbindungen kommen in Frage: Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Aluminiumhydroxid, alkalische Ammoniumsalze, organische Amine wie Ethylendiamin, Ethylamin, Diethylamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Tripropylamin, Trihexylamin, Tridodecylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Triisopropanolamin, 1-Amino-2-propanol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Oleylamin, heterocyclische Amine wie N-Methylpiperazin oder 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin. Die bevorzugt verwendete Base ist Natriumhydroxid.

10

Es können die stabilen Salze der aktiven Metabolite (= Dicarbonsäure) der ACE-Hemmer in der Matrix in-situ gebildet werden, indem die entsprechenden alkalisch bzw. sauer reagierenden Verbindungen und die Dicarbonsäuren zusammen in die Matrix eingearbeitet werden.

15 Die stabilen Salze der Metaboliten der ACE-Hemmer können aber auch direkt in die Matrix eingebracht werden.

In einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems kann mindestens ein stabiler zweifacher Ester eines ACE-Hemmer-Metaboliten verwendet werden. Für den Alkylrest des Esters kommen in Frage die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonan-, Decangruppe und ihre Isomeren. Bevorzugt wird der Ethylester.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann als Wirkstoff die stabilisierten Formen solcher ACE-Hemmer enthalten, deren aktive Metaboliten eine Dicarbonsäure darstellen. Beispiele sind Imidapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Spirapril, Cilazapril, Benazepril und/ oder Trandolapril. Bevorzugt werden die Monosulfonsäuresalze, die Dinatriumsalze sowie die Diester von Trandolaprilat und/ oder Ramiprilat als Wirkstoffkomponenten verwendet.

30

Der Gehalt an ACE-Hemmern kann 2-25 Gew.%, insbesondere 10 –15 Gew.%, bezogen auf das Matrixgewicht, betragen.

Der Gehalt an Säure oder Base ist äquimolar zum Metaboliten (= Dicarbonsäure) des ACE-Hemmers, der an Base doppelt so groß ist, und hängt somit vom Molekulargewicht der Dicarbonsäure ab.

Als undurchlässige Deckschicht kommen Folien aus Acetal, Acrylat, Acrylonitril-Butadien-Styrol, Acrylonitril (Methyl Methacrylat) Copolymer, Acrylonitril Copolymer, Ethylen Ethyl Acrylat, Ethylen Methyl Acrylat, Ethylen Vinyl Acetat, Ethylen Vinyl Acetat Copolymer, Ethylen Vinylalkohol Polymer, Ionomere, Nylon (Polyamid), Nylon (Polyamid) Copolymer, Polybutylen, Polycarbonat, Polyester, Polyethylenterephthalat, thermoplastisches Polyester Copolymer, Polyethylen Copolymer (high density), Polyethylen (high-molecular-weight, high-density), Polyethylen (intermediate-molecular-weight, high-density), Polyethylen (linear low density), Polyethylen (low density), Polyethylen (medium density), Polyethylenoxid, Polyimid, Polypropylen, Polypropylen (coated), Polypropylen (oriented), Polystyrol, Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid und/ oder Styrol- Acrylonitril in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können. Als für den Wirkstoff undurchlässige Deckschicht wird Polyurethan bevorzugt.

Als Deckschicht für das Overtape kommen mikroperforierte Folien aus oben genannten Materialien und Membranen aus Polyurethan, Polyethylen, Polypropylen, Polyester, Coextrudate aus Ethylvinylalkohol/Polyethylen oder Polyethylen/Polypropylen in Frage. Als Deckschicht für das Overtape werden Polyurethan Ester und Polyurethan Ether bevorzugt.

Für die Haftklebeschicht insbesondere des Overtapes kann man ein druckempfindliches Klebemittel beispielsweise auf Polyurethanbasis, Polyisobutylenbasis, Polyvinyletherbasis, Polyacrylatbasis oder ein Gemisch aus diesen wählen. Bevorzugt werden Kleber auf Acrylat- und Polyisobutylenbasis verwendet.

Bei den Klebemitteln auf Polyacrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer, Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten handeln.

5

So können die Polyacrylate Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Polyacrylate Copolymere von Alkylacrylaten und/ oder -methacrylaten und/ oder copolymerisierbaren sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen.

10 Verändert man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzugefügt ist, können die kohäsiven Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-, Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers, copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 50 % eines anderen Mo-
15 nomeren.

Im folgenden sind verschiedene Acrylatmonomere, wie z.B. Acrylsäure, Methacrylsäure, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat, Isooctylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat, Methylacrylat, Me-
20 thylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tridecylmethacrylat aufgeführt, die alleine oder in Mischungen polymerisiert sein können.

Zusätzlich können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten, co-
25 polymerisierbar sind, wie beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinanhydrid, Hydroxyethylacrylat, Vinylacetat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, tert.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat und Methoxyethylmethacrylat, zur Copolymerisierung eingesetzt
30 werden.

Weitere Einzelheiten und Beispiele für druckempfindliche Acrylate, welche für die Erfindung geeignet sind, sind in Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology „Acrylic Adhesives“, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) beschrieben.

5

Der Gehalt an Klebemitteln der selbstklebenden Matrix kann 50 – 90 Gew.%, insbesondere 70 - 80 Gew. %, bezogen auf das Matrixgewicht, betragen.

10

Für die Matrix werden die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Styrol/ Butadien- Copolymerisat oder ein Gemisch aus diesen, wie sie im Stand der Technik vorgesehen werden, verwendet. Bevorzugt wird eine selbstklebende Matrix aus Polyacrylat und/ oder Polyisobutylen verwendet, wobei Matrixbildner und Klebemittel eins sind.

15

Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier, meistens mit Silikon- und /oder Polyethylen beschichtet, oder ein Gemisch aus diesen in Betracht.

20

Als Permeationsförderer lassen sich gegebenenfalls gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E- Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder
25 Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinat ester mit > 8 C-Atomen;
30 nichtionische Tenside, z.B. Laurylether, Ester von Polyoxyethylen; Dime-

thyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanaloge und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Oktylmethoxycinnimat, Laurocapram; hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil®); Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat (Cetiol® HE); 2-Octyldodecanol (Eutanol® G) oder ein Gemisch aus
5 verschiedenen Einzelkomponenten verwenden. Es werden in dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil®) und/oder Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat (Cetiol® HE) und/oder 2-Octyldodecanol (Eutanol® G) als fakultative(r) Permeationsförderer bevorzugt.

10 Figur 1 zeigt die Aufsicht von oben auf das transdermale therapeutische System wobei (1) das „Overtape“ und (2) das übrige System darstellt.

Figur 2 zeigt das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System mit einer selbstklebenden Matrix im Querschnitt. Die oberste Schicht stellt die für den Wirkstoff
15 undurchlässige Deckschicht (3) dar. Darunter befindet sich eine Haftklebeschicht (4). Diese beiden Schichten bilden das „Overtape“ (1). Die nächste Schicht ist abermals eine für den Wirkstoff undurchlässige Deckschicht (5). Das Material dieser Deckschicht (5) kann gleich oder verschieden zu dem Material der ersten Deckschicht (3) sein. Dann folgt die selbstklebende Matrixschicht (6), die den Wirkstoff und fakultative Permea-
20 tionshemmer enthält. Das Matrixbildner ist in diesem Fall der Haftkleber. Den Abschluß bildet eine abziehbare Schutzschicht (7).

Figur 3 zeigt den Querschnitt des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems mit einer nicht selbstklebenden Matrixschicht (9), die mit einer separaten Haft-
25 kleberschicht (8) versehen ist.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew. %
Trandolaprilidisäure	10
Methansulfonsäure	2,4
Aerosil® 200	4
Cetiol® HE	10
Durotak® 387-2353	73,6

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil®, Cetiol® HE, Kleber (Durotak®) und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Klebstofflösung). Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Trandolaprilidisäure und Ethylacetat eingewogen, homogenisiert, Methansulfonsäure zugegeben und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf eine Folie für die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Auf diese Matrix wird dann eine PU-Folie (z. B. Walotex 2204 ACK, 25 µm) für die wirkstoffundurchlässige Deckschicht aufgebracht. Anschließend werden die Pflaster gestanzt.

Beispiel 2:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew. %
Ramiprildisäure	10
Methansulfonsäure	2,5
Aerosil® 200	4,0
Cetiol® HE	10
Durotak® 387-2510	73,5

Die Gewichtsprozentage beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil®, Cetiol® HE, Kleber (Durotak®) und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Klebstofflösung). Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Ramiprildisäure und Ethylacetat eingewogen, homogenisiert, Methansulfonsäure zugegeben und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Beispiel 3:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew. %
Trandolaprilidisäure	10
Natriumhydroxid	1
Aerosil® 200	4
Cetiol® HE	10
Durotak® 87-4098	75

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil®, Cetiol® HE und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen und so lange gerührt, bis sich eine homogene Suspension ergeben hat. Der Kleber Durotak® wird hinzugewogen (=Klebstofflösung) und diese mittels geeignetem Dispergiergerät homogenisiert und über Nacht auf einem Taumelroller gemischt. Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Trandolaprilidisäure, Natriumhydroxid und Ethylacetat eingewogen und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf eine Folie für die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Beispiel 4:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew. %
Ramiprildisäure	10
Natriumhydroxid	1
Aerosil [®] 200	4
Cetiol [®] HE	10
Durotak [®] 87-4098	75

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil[®], Cetiol[®] HE und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen und so lange gerührt, bis sich eine homogene Suspension ergeben hat. Der Kleber Durotak[®] wird hinzugewogen (=Klebstofflösung) und diese mittels geeignetem Dispergiergerät homogenisiert und über Nacht auf einem Taumelroller gemischt. Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Ramiprildisäure, Natriumhydroxid und Ethylacetat eingewogen und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf eine Folie für die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Beispiel 5:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew. %
Trandolapriylester	10
Aerosil [®] 200	4
Cetiol [®] HE	10
Durotak [®] 387-2510	76

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil[®], Cetiol[®] HE, Trandolapriylester und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung (Durotak[®]) überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Beispiel 6:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew. %
Ramipriylester	10
Aerosil [®] 200	4
Cetiol [®] HE	10
Durotak [®] 387-2510	76

Die Gewichtsprozentage beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil[®], Cetiol[®] HE, Ramiprilethylester und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung (Durotak[®]) überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System, umfassend (i) eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht, (ii) eine selbstklebende Matrixschicht oder mehrere Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, oder eine oder mehrere Matrixschichten, deren von der Deckschicht abgewandte und zur Haftung am Applikationsort vorgesehene Fläche mit einem Haftkleber beschichtet ist, wobei die Matrixschichten mindestens einen ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer) in Form einer Dicarbonsäure enthält, die zu einem Derivat, ausgewählt aus der folgenden Gruppe, derivatisiert ist:

Diester,

mit Base(n) erhältliches Di-salz und

mit Säure(n) erhältliches Mono-salz,

und (iii) eine abziehbare Schutzschicht.

2. System nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch mindestens einen ACE-Hemmer aus der Gruppe Imidapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Spirapril, Cilazapril, Benazepril und/oder Trandolapril in Form einer Dicarbonsäure, die zu einem Diester, einem mit Base(n) gebildeten Di-salz und/oder einem mit Säure(n) gebildeten Mono-salz derivatisiert ist.

3. System nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch mindestens einen ACE-Hemmer aus der Gruppe Imidapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Spirapril, Cilazapril und/oder Trandolapril in Form einer Dicarbonsäure, die zu einem Diester, einem mit Base(n) gebildeten Di-salz und/oder einem mit Säure(n) gebildeten Mono-salz derivatisiert ist.

4. System nach Anspruch 2 und/oder 3, **gekennzeichnet** durch Ramipril und/oder Trandolapril, insbesondere Mono-sulfonsäuresalz oder Dinatriumsalz von Trandolaprilat und/oder Ramiprilat.

5. System nach Anspruch 2 und/oder 3, **gekennzeichnet** durch einen Ethylester des Trandolaprils und/oder Ramiprils.

6. System nach Anspruch 1, 2 und/oder 3, dadurch **gekennzeichnet**, daß der ACE-Hemmer zusätzlich zu einer ersten Estergruppe eine weitere Estergruppe aus der folgenden Gruppe trägt: Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonan-, Decangruppe und ihre Isomeren; wobei die erste Estergruppe frei gewählt ist, wobei die erste Estergruppe frei gewählt ist, wobei der ACE-Hemmer eine pharmazeutisch verträgliche Verbindung ist, oder wobei die erste und die zweite Estergruppe identisch sind.

7. System nach Anspruch 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß die weitere Estergruppe eine Ethylgruppe ist.

8. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch ein Di-salz gemäß Anspruch 1, das mit einer Base aus der folgenden Gruppe erhältlich ist: Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Aluminiumhydroxid, alkalisches Ammonium-

salz, organisches Amin, insbesondere Ethylendiamin, Ethylamin, Diethylamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Tripropylamin, Trihexylamin, Tridodecylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Triisopropanolamin, 1-Amino-2-propanol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol und Oleylamin und heterocyclische Amine, insbesondere N-Methylpiperazin und 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin.

9. System nach Anspruch 8, **gekennzeichnet** durch Natriumhydroxid als Base.

10. System nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, **gekennzeichnet** durch ein Monosalz gemäß Anspruch 1, das mit einer Säure aus der folgenden Gruppe erhältlich ist: anorganische Säure, insbesondere Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, organische Carbonsäure, insbesondere Salicylsäure, Maleinsäure, Adipinsäure, Sorbinsäure, Malonsäure, 1,4-Butandisäure, Äpfelsäure, Pivalinsäure, Bernsteinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Furan-2-carbonsäure, Dichloressigsäure und Benzoesäure, Fettsäuren, insbesondere Laurinsäure, Myristylsäure und Ölsäure, aliphatische Sulfonsäure, insbesondere Methan-, Ethan-, Propan-, Isopropan-, Butan-, Isobutan-, Pentan-, Isopentan-, Hexan-, Heptan-, Octan-, Nonan-, Decan-, Undecan- und Dodecansulfonsäure und aromatische Sulfonsäure, insbesondere Toluol- und Benzölsulfonsäure.

11. System nach Anspruch 10, **gekennzeichnet** durch Methansulfonsäure als Säure.

12. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß ACE-Hemmer

- (i) vor Bildung seines Di-salzes gemäß Anspruch 1 zur Salzbildung mit Base(n) in einem molaren Verhältnis getrennt voneinander oder
- (ii) vor Bildung eines Mono-salzes gemäß Anspruch 1 zur Salzbildung mit Säure(n) in equimolarem Verhältnis getrennt voneinander oder
- (iii) das Di-salz gemäß Anspruch 1 oder das Mono-salz gemäß Anspruch 1

in das System eingearbeitet worden sind.

13. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an ACE-Hemmern(n) von 2 bis 25 Gew.-% und insbesondere 10 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Matrixgewicht.

14. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das System auf der Seite der Deckschicht, die der (den) Matrixschicht(en) abgewandt ist, (iv) eine Abdeckung (Overtape) aufweist,

- (i) die die Deckschicht allseitig überragt und flächendeckend oder zumindest auf der die Deckschicht überragenden und in sich geschlossenen Zone mit einem Haftklebemittel versehen ist, oder

- (ii) die die Deckschicht flächendeckend abdeckt, jedoch nicht überragt, und flächendeckend mit einem Haftklebemittel versehen ist.

15. System nach Anspruch 14, dadurch **gekennzeichnet**, daß die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung (Overtape) die wirkstoffundurchlässige Deckschicht vollständig abdeckt oder über der Deckschicht mit einer oder mehreren Perforationen versehen ist oder ringförmig ausgebildet ist.

16. System nach mindestens einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch **gekennzeichnet**, daß die wirkstoffundurchlässige Deckschicht und die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung wasserdampfdurchlässig sind.

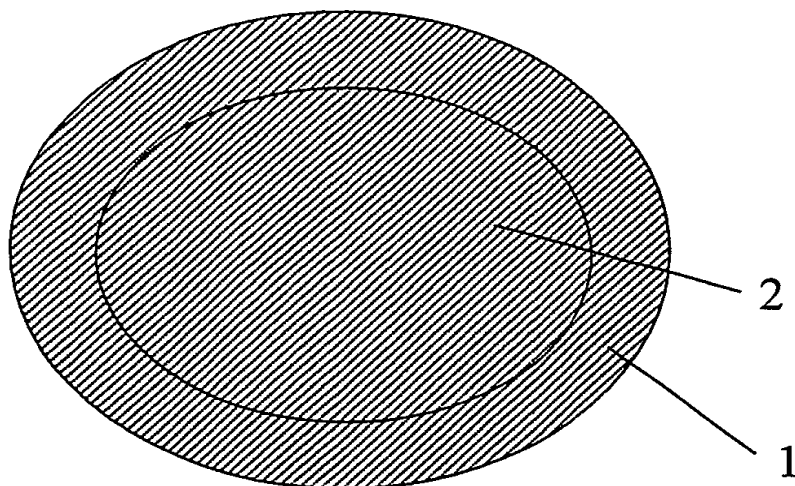
17. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die wirkstoffundurchlässige Deckschicht und die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung (Overtape) aus demselben Material bestehen.

18. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Matrixschicht(en) ein oder mehrere Permeationsförderer enthalten.

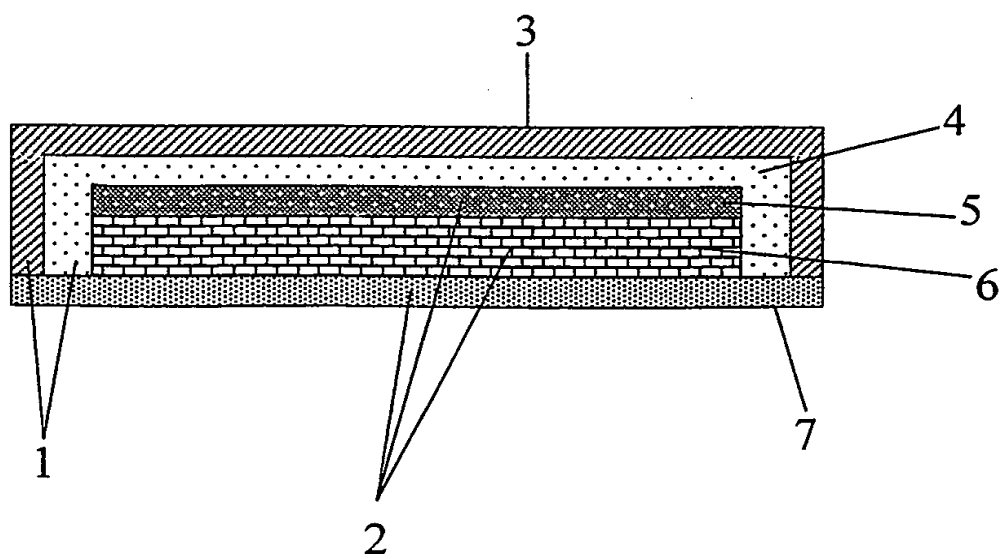
19. System nach Anspruch 18, **gekennzeichnet** durch hochdisperses Siliziumdioxid, Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat und/oder 2-Octyldodecanol (Eutanol G) als Permeationsförderer.

1/2

Figur 1:

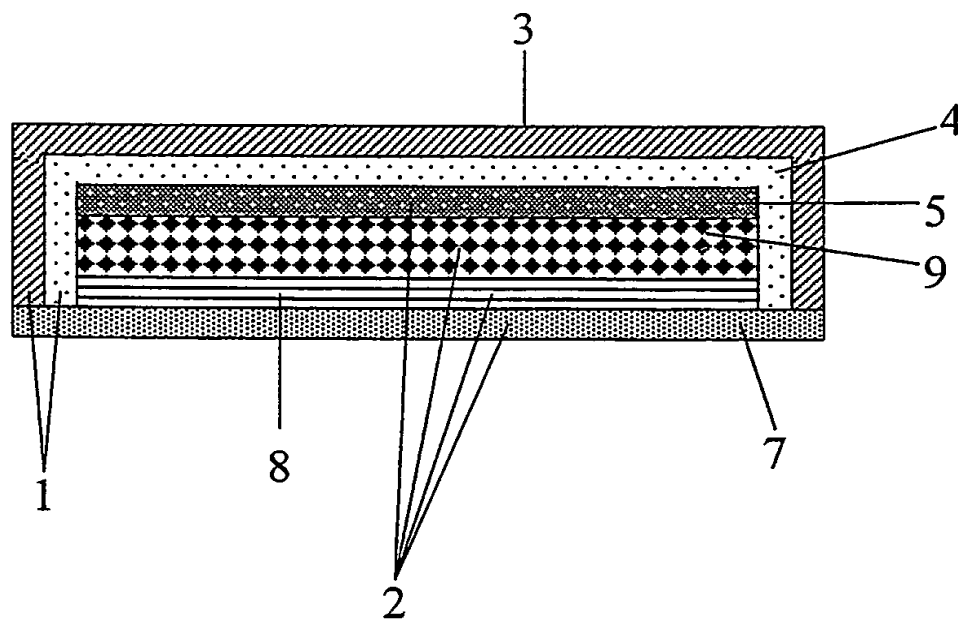


Figur 2:



2/2

Figur 3:



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



10/019121

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 02/03970 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70.
38/55

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08071

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juli 2001 (12.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 33 855.0 12. Juli 2000 (12.07.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607
Holzkirchen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLOKKERS, Karin
[DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
KRAMER, Kai-Thomas [DE/DE]; Industriestrasse
25, 83607 Holzkirchen (DE). FISCHER, Wilfried
[DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
SENDL-LANG, Anna [DE/DE]; Industriestrasse 25,
83607 Holzkirchen (DE).

(74) Anwälte: BOETERS, Hans usw.; Boeters & Bauer, Bere-
iteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

23. Mai 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MATRIX CONTROLLED TRANSDERMAL SYSTEM FOR STABLE DERIVATIVES OF ACE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: MATRIXKONTROLLIERTES TRANSDERMALES SYSTEM FÜR STABILE DERIVATE DER ACE-HEM-
MER

(57) Abstract: The invention relates to a matrix controlled transdermal therapeutic system comprising, (i) a top layer which is impervious to active ingredients, (ii) a self adhesive matrix layer or several matrix layers, whereby at least the exposed matrix layer is self adhesive when the system is applied, or comprising one or several matrix layers whose surface faces away from the top layer and is provided for adhesion to the place of application, said surface being covered with an adhesive. The matrix layers contain at least one ACE inhibitor (angiotensin converting enzyme inhibitor). The metabolite thereof is a dicarboxylic acid selected from the following group: diesters, a di-salt which is obtainable with one or several bases and a mono-salt which is obtainable with one or several acids and (iii) a tear-off protective layer.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System, umfassend (i) eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht, (ii) eine selbstklebende Matrixschicht oder mehrere Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, oder eine oder mehrere Matrixschichten, deren von der Deckschicht abgewandte und zur Haftung am Applikationsort vorgesehene Fläche mit einem Haftkleber beschichtet ist, wobei die Matrixschichten mindestens einen ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer) enthält, deren Metabolit eine Dicarbonsäure ist und der aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Diester, mit Base(n) erhältliches Di-salz und mit Säure(n) erhältliches Mono-salz und (iii) eine abziehbare Schutzschicht.

WO 02/03970 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61K38/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

X	EP 0 452 837 A (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) 23 October 1991 (1991-10-23) cited in the application the whole document page 8, line 57 -page 9, line 11 page 19; examples 1,2	1,8-10, 12,18
Y	WO 96 29999 A (HEXAL AG) 3 October 1996 (1996-10-03) cited in the application the whole document claims 1,4,11,12	1-4, 8-10,13, 18,19

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2002

Date of mailing of the international search report

01/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08071

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 439 430 A (CIBA-GEIGY AG) 31 July 1991 (1991-07-31) cited in the application the whole document page 2, line 55 -page 3, line 1 page 6	1-4, 8-10,13, 18,19
A	WO 94 01093 A (MERCK & CO., INC.) 20 January 1994 (1994-01-20) page 5, line 13 - line 32	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08071

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 452837	A	23-10-1991	JP 2849937 B2	27-01-1999
			JP 4001127 A	06-01-1992
			AT 126445 T	15-09-1995
			CA 2040698 A1	19-10-1991
			DE 69112108 D1	21-09-1995
			DE 69112108 T2	11-01-1996
			EP 0452837 A2	23-10-1991
			ES 2075249 T3	01-10-1995
			US 5176916 A	05-01-1993
WO 9629999	A	03-10-1996	DE 19512181 A1	02-10-1996
			AT 209482 T	15-12-2001
			AU 700418 B2	07-01-1999
			AU 5498296 A	16-10-1996
			BR 9607872 A	30-11-1999
			CA 2216278 A1	03-10-1996
			CZ 9703028 A3	18-02-1998
			DE 59608323 D1	10-01-2002
			WO 9629999 A1	03-10-1996
			EP 0817622 A1	14-01-1998
			HU 9801989 A2	01-02-1999
			JP 11502827 T	09-03-1999
			NO 974508 A	27-10-1997
			PL 322576 A1	02-02-1998
			SK 125897 A3	04-02-1998
			US 6303141 B1	16-10-2001
EP 439430	A	31-07-1991	US 5073539 A	17-12-1991
			AU 6934691 A	25-07-1991
			CA 2034516 A1	23-07-1991
			EP 0439430 A2	31-07-1991
			IE 910192 A1	31-07-1991
			JP 4297417 A	21-10-1992
			PT 96532 A	15-10-1991
			ZA 9100409 A	25-09-1991
WO 9401093	A	20-01-1994	AU 4660993 A	31-01-1994
			WO 9401093 A1	20-01-1994

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70 A61K38/55

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 452 837 A (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) 23. Oktober 1991 (1991-10-23) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Seite 8, Zeile 57 -Seite 9, Zeile 11 Seite 19; Beispiele 1,2 ---	1,8-10, 12,18
Y	WO 96 29999 A (HEXAL AG) 3. Oktober 1996 (1996-10-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Ansprüche 1,4,11,12 ----- -/-	1-4, 8-10,13, 18,19



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Januar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 439 430 A (CIBA-GEIGY AG) 31. Juli 1991 (1991-07-31) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Seite 2, Zeile 55 -Seite 3, Zeile 1 Seite 6	1-4, 8-10,13, 18,19
A	----- WO 94 01093 A (MERCK & CO., INC.) 20. Januar 1994 (1994-01-20) Seite 5, Zeile 13 - Zeile 32 -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08071

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 452837 A	23-10-1991	JP 2849937 B2	27-01-1999
		JP 4001127 A	06-01-1992
		AT 126445 T	15-09-1995
		CA 2040698 A1	19-10-1991
		DE 69112108 D1	21-09-1995
		DE 69112108 T2	11-01-1996
		EP 0452837 A2	23-10-1991
		ES 2075249 T3	01-10-1995
		US 5176916 A	05-01-1993
WO 9629999 A	03-10-1996	DE 19512181 A1	02-10-1996
		AT 209482 T	15-12-2001
		AU 700418 B2	07-01-1999
		AU 5498296 A	16-10-1996
		BR 9607872 A	30-11-1999
		CA 2216278 A1	03-10-1996
		CZ 9703028 A3	18-02-1998
		DE 59608323 D1	10-01-2002
		WO 9629999 A1	03-10-1996
		EP 0817622 A1	14-01-1998
		HU 9801989 A2	01-02-1999
		JP 11502827 T	09-03-1999
		NO 974508 A	27-10-1997
		PL 322576 A1	02-02-1998
		SK 125897 A3	04-02-1998
		US 6303141 B1	16-10-2001
EP 439430 A	31-07-1991	US 5073539 A	17-12-1991
		AU 6934691 A	25-07-1991
		CA 2034516 A1	23-07-1991
		EP 0439430 A2	31-07-1991
		IE 910192 A1	31-07-1991
		JP 4297417 A	21-10-1992
		PT 96532 A	15-10-1991
		ZA 9100409 A	25-09-1991
WO 9401093 A	20-01-1994	AU 4660993 A	31-01-1994
		WO 9401093 A1	20-01-1994

1
2
3

4
5
6